

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Hypokalziämie und Hyperkalziämie: Ätiologie, Klinik, Diagnose und Therapie

Eller K

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (3), 40-45*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Hypokalziämie und Hyperkalziämie: Ätiologie, Klinik, Diagnose und Therapie

K. Eller

Kurzfassung: Kalzium liegt im Blut nur zu 40 % in ionisierter Form vor, wohingegen 45 % an Albumin und 15 % an kleine Anionen gebunden sind. Daher ist eine Bestimmung der Serum-Albuminkonzentration sowie des ionisierten Kalziums für die weitere Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Hypo- und Hyperkalziämie entscheidend. Pathologien des Kalziumhaushaltes sind meist durch Störungen in der Kalziumhomöostase bedingt. Hier spielen die Hormone Parathormon und Calcitonin sowie das Vitamin D und seine Metaboliten eine entscheidende Rolle. Im Weiteren werden die Ätiologie, Klinik,

Diagnose und Therapie sowohl der Hypo- als auch der Hyperkalziämie abgehandelt.

Schlüsselwörter: Hypokalziämie, Hyperkalziämie, Ätiologie, Klinik, Diagnose, Therapie

Abstract: Hypocalcemia and Hypercalcemia: Etiology, Clinic, Diagnosis, and Therapy. Only 40 % of total serum calcium in the blood is ionized, whereas 45 % are bound to albumin and 15 % to small anions. Therefore, determination of serum albumin as well as of ionized calcium is of crucial importance for the

diagnosis and therapy in patients with hypo- or hypercalcemia. Disorders of serum-calcium metabolism are most frequently found in patients with disturbed calcium homeostasis. Here, parathyroid hormone and calcitonin as well as vitamin D and its metabolites are key players. This overview focuses on the etiology, clinic, diagnosis, and therapy of hypo- and hypercalcemia. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (3): 40–45.**

Key words: hypocalcemia, hypercalcemia, etiology, clinic, diagnosis, therapy

■ Einleitung

Das im Blut zirkulierende Kalzium ist zu 45 % an Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin, und zu 15 % an kleine Anionen gebunden. Die restlichen 40 % des zirkulierenden Kalziums befinden sich im freien oder ionisierten Status. Letzteres wird als „ionisiertes“ Kalzium bezeichnet. Dies bedingt, dass einerseits das Gesamtkalzium (Normwert: 8,5–10,5 mg/dl oder 2,12–2,62 mmol/l) und andererseits das ionisierte Kalzium (Normwert: 4,65–5,25 mg/dl oder 1,16–1,31 mmol/l) gemessen werden können. Das Gesamtkalzium kann somit auch durch die Albuminkonzentration beeinflusst werden. Im Falle einer Hypoalbuminämie kommt es zu einem Absinken des Gesamtkalziums (ca. 0,8 mg/dl für 1 g/dl Albumin). Das ionisierte Kalzium bleibt in diesem Fall aber unbeeinflusst. Darüber hinaus wird der Albumin-Kalzium-Komplex auch durch den pH-Wert beeinflusst. Eine Azidose reduziert die Bindungskapazität, wohingegen eine Alkalose die Bindungskapazität des Albumin-Kalzium-Komplexes verstärkt [1].

An der Regulation der Kalziumhomöostase sind 2 Regelkreisläufe maßgeblich beteiligt (Abb. 1). Das Ziel ist jeweils das Kalzium im Serum stabil zu halten. Sollte die Kalziumkonzentration erhöht werden, wird die Schilddrüse stimuliert und vermehrt Calcitonin produziert. Dieses stimuliert einerseits die Kalziumeinlagerung im Knochen und reduziert andererseits die Kalziumaufnahme über die Niere. Sollte allerdings das Kalzium im Serum absinken, wird über den „calcium-sensing receptor“ in der Parathyroidea vermehrt Parathormon (PTH) produziert und sezerniert. Dies stimuliert die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen und die Kalziumrückresorption

in der Niere. Im Weiteren stimuliert PTH die Produktion von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere. Vitamin D seinerseits aktiviert die Kalziumaufnahme über den Darm und führt zum vermehrten Einbau von Kalzium in den Knochen. Ein negativer Rückkoppelungsmechanismus besteht zur Parathyroidea. Hier stoppen sowohl das Kalzium als auch das 1,25-Dihydroxycholecalciferol die Freisetzung von PTH.

Das Prävitamin D wird in der Haut durch Sonneneinstrahlung zu Vitamin D₃, welches auch durch die Nahrung aufgenommen werden kann. In der Leber erfolgt die 25-Hydroxylierung des Vitamin D. Schließlich wandelt die 1-OHase in der Niere das 25(OH)Vitamin D (25[OH]D) zu aktivem Vitamin D (1,25[OH]2D) um.

Der Großteil der im Folgenden beschriebenen Pathologien im Kalziumstoffwechsel ergibt sich aus einer Störung der beschriebenen Regelkreisläufe mit ihren Hauptakteuren PTH und Vitamin D [2–4].

■ Ätiologie der Hypokalziämie

Ein Überblick über die Ätiologie der Hypokalziämie wird in Tabelle 1 gezeigt. Diese kann differenzialdiagnostisch durch die Bestimmung des PTH gut zugeordnet werden. Im Weiteren ist eine Bestimmung der Serum-Magnesiumkonzentration hilfreich.

Hypokalziämie mit niedrigem PTH (Hypoparathyroidismus)

Die Hypokalziämie mit niedrigem PTH entspricht einem Hypoparathyroidismus. Diese Pathologie kann durch chirurgische Eingriffe an der Thyroidea auftreten, bei der die Parathyroideae mit entfernt wurden. Studien zeigen, dass es durch eine Ischämie während der Operation zu einem transienten Hypoparathyroidismus kommen kann. Hiervon sind bis zu 20 % der Patienten nach Thyroidektomie bei Schilddrüsenkarzinom betroffen. Ein permanenter Hypoparathyroidismus tritt bei 0,3–8 % der Patienten auf. Der Hypoparathyroidismus kann aber auch autoimmun bedingt sein. Hier kommt es

Eingelangt am 1. März 2011; angenommen nach Revision am 25. Juli 2011

Aus der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Kathrin Eller, Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 27; E-Mail: kathrin.eller@medunigraz.at

zu einer immunmedierten Destruktion der Parathyreoidea. Es können allerdings auch Antikörper, die direkt gegen den „calcium-sensing receptor“ gerichtet sind, einen autoimmun bedingten Hypoparathyreoidismus induzieren. Selten tritt ein „polyglanduläres autoimmunes Syndrom Typ I“ auf, das gekennzeichnet ist durch das Auftreten einer chronischen mukokutanen Candidiasis in der Kindheit und eines autoimmunen Hypoparathyreoidismus sowie einer Nebenniereninsuffizienz in der Adoleszenz [4, 5]. Selten ist auch das Auftreten eines Hypoparathyreoidismus nach Radiatio, im Rahmen von Speicherkrankheiten wie dem Mb. Wilson und der Hämochromatose oder im Rahmen einer HIV-Infektion [4, 5].

Hypokalziämie mit hohem PTH

Eine PTH-Resistenz wird als Pseudohypoparathyreoidismus bezeichnet und tritt bereits im Kindesalter auf. Die PTH-Endorgane wie Niere und Knochen sind resistent gegen die PTH-Wirkung und reflektorisch wird vermehrt PTH produziert [6].

Häufig ist eine Hypokalziämie mit hohem PTH bedingt durch eine Vitamin-D-Defizienz oder -Resistenz. Weitere Ursachen können in einer Malabsorption von Vitamin D, einer reduzierten Sonnenexposition, einer verminderten 25-Hydroxylierung in der Leber, einem gesteigerten intrahepatischen Metabolismus, einer verminderten 1- α -Hydroxylierung in der Niere oder einer verminderten Calcitriolwirkung begründet sein [2, 7].

Darüber hinaus können Patienten nach einer Massentransfusion eine Hypokalziämie mit hohem PTH entwickeln. Die Erythrozytenkonzentrate enthalten Citrat als Antikoagulans, welches ionisiertes Kalzium bindet [8]. Auch nach großen Operationen kann eine Hypokalziämie durch eine Volumenexpansion und Hypoalbuminämie auftreten.

Im Rahmen einer Sepsis oder „critical illness“ entwickeln 80–90 % der Patienten eine Hypokalziämie. Dies wird einerseits durch eine Hypomagnesiämie, aber auch durch die Wirkung der proinflammatorischen Zytokine auf die Parathyreoidea, Niere und Knochen erklärt. Proinflammatorische Zytokine führen zu einer verminderten PTH-Sekretion, zu einer reduzierten Calcitriol-Produktion und zu einer PTH-Resistenz der Endorgane [9, 10].

Darüber hinaus können auch extravaskuläre Ablagerungen von Kalzium zu einer Hypokalziämie führen. Eine Hyperphosphatämie, wiederum bedingt durch ein akutes oder chronisches Nierenversagen, eine gesteigerte Phosphataufnahme z. B. im Rahmen einer Koloskopievorbereitung [11] oder eine Phosphatfreisetzung bei Rhabdomyolyse oder Tumorlyse, kann eine Hypokalziämie durch extravaskuläre Ablagerung induzieren. Aber auch osteoblastische Metastasen bei Mamma- oder Prostatakarzinom und Kalziumablagerungen im Abdomen im Rahmen einer akuten Pankreatitis können eine Hypokalziämie mit extravaskulären Verkalkungen verursachen [12, 13].

Eine Hypokalziämie mit hohem PTH kann auch durch Medikamente entstehen. Kalziumchelatoren wie Citrat, Laktat, Foscarnet und Natrium-EDTA binden Kalzium. Bisphosphonate reduzieren die osteoklastische Knochenresorption. Eine Hypokalziämie tritt häufiger bei Patienten mit hohen Bisphosphonatdosen und einer gleichzeitig bestehenden Vita-

min-D-Defizienz, einem Hypoparathyreoidismus und einer eingeschränkten Nierenfunktion auf. Cinacalcet, eingesetzt bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, führt bei 5 % der behandelten Patienten zu einer Hypokalziämie. Phenytoin führt über einen Abbau von Vitamin D zu inaktiven Metaboliten zu einer Hypokalziämie. Eine Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Leukovorin induzierte bei 65 % der behandelten Patienten eine Hypokalziämie [14].

Auch Störungen im Magnesiummetabolismus können zu einer Hypokalziämie führen. Durch eine Magnesiumdepletion kommt es zu einer PTH-Resistenz. Dies tritt bei Serum-Magnesiumkonzentrationen $< 1 \text{ mg/dl}$ oder $0,4 \text{ mmol/l}$ auf. Nur durch eine Magnesiumgabe kann dann diese Form der Hypokalziämie korrigiert werden. Ursachen einer Hypomagnesiämie können Malabsorption, chronischer Alkoholabusus, eine Cisplatin-Therapie, eine prolongierte parenterale Flüssigkeitsgabe, eine diuretische Therapie oder die Aminoglykosidapplikation sein [15].

Pseudohypokalziämie

Gadoliniumbasierte Kontrastmittel, die im Rahmen einer Magnetresonanztomographie verwendet werden, interferieren mit den gängigen Kalziumbestimmungsmethoden und können dadurch eine Pseudohypokalziämie induzieren [16].

■ Diagnostik der Hypokalziämie

Für die Differenzialdiagnose der Hypokalziämie sollten das Gesamt- und ionisierte Kalzium sowie das Serumalbumin bestimmt werden. Im Weiteren wird die Bestimmung des PTH und der Vitamin-D-Metaboliten benötigt. Die Bestimmung der 25(OH)D-Spiegel bringt mehr Information zum Vitamin-D-Status als das aktive 1,25(OH) $_2$ D, da die PTH-Sekretion die 1,25-Hydroxylierung in der Niere über lange Zeit konstant hält. Daher haben Patienten mit einer Vitamin-D-Defizienz oft ein niedriges 25(OH)D, während das 1,25(OH) $_2$ D hoch oder normal ist. Bei der Differenzialdiagnose können die Bestim-

Tabelle 1: Ätiologie der Hypokalziämie im Überblick

- Hypokalziämie mit niedrigem PTH (Hypoparathyreoidismus):
 - Bedingt durch chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse bzw. Parathyreoidea
 - Autoimmunbedingt
 - Selten: Z. n. Radiatio, Mb. Wilson, Hämochromatose, HIV, etc.
- Hypokalziämie mit hohem PTH:
 - PTH-Resistenz (Pseudohypoparathyreoidismus)
 - Vitamin-D-Defizienz oder -Resistenz
 - Citratgabe (bei Massentransfusionen, Citrat-Hämodialyse)
 - Hyperphosphatämie (gesteigerte Aufnahme, gesteigerte Freisetzung bei Rhabdomyolyse oder Tumorlyse)
 - Osteoblastische Metastasen
 - Akute Pankreatitis
 - Sepsis oder „critical illness“
- Hypokalziämie bei Hypomagnesiämie
- Medikamenteninduziert (Foscarnet, Bisphosphonate, Cinacalcet, Phenytoin, Cisplatin, Fluorid)
- Pseudohypokalziämie nach Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels

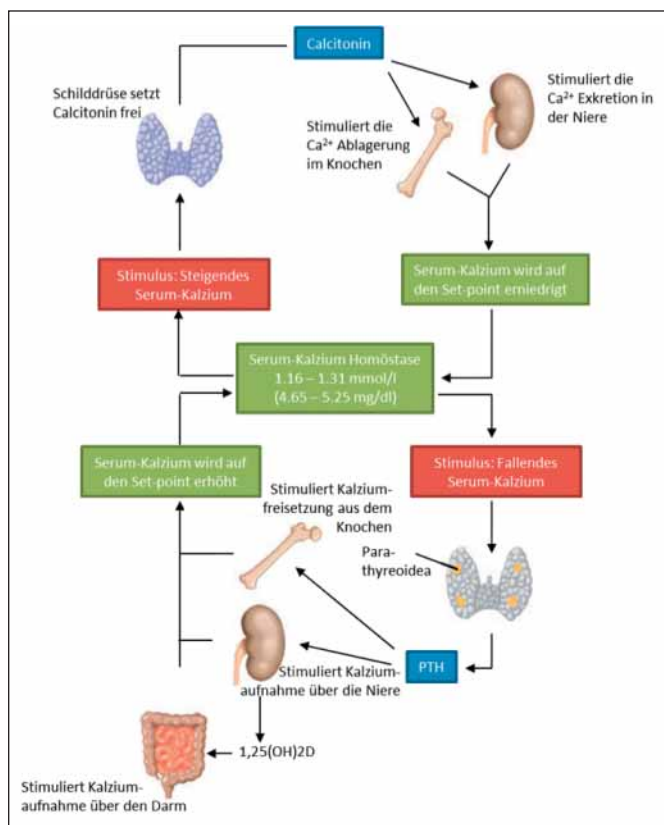


Abbildung 1: Schematische Abbildung der Kalzium-Homöostase.

mung der alkalischen Phosphatase (erhöht bei Osteomalazie und osteoblastischen Knochenmetastasen), die Serum-Amylase (erhöht bei Pankreatitis), Kalzium im 24-h-Harn (erniedrigt bei Hypoparathyreoidismus oder Vitamin-D-Defizienz) und Magnesium im 24-h-Harn (renaler Verlust) helfen [2, 17].

Klinik der Hypokalziämie

Die Klinik der Hypokalziämie kann in akute und chronische Manifestationen unterteilt werden. Akut kann eine Tetanie auftreten. Diese kann mild mit perioralem Taubheitsgefühl, Parästhesien an Händen und Füßen sowie Muskelkrämpfen, aber auch schwer mit Spasmen an Händen und Füßen, mit einem Laryngospasmus und/oder tonischen Muskelkrämpfen assoziiert sein [18, 19]. Zu erwähnen sind auch die bei Hypokalziämie auftretenden positiven Trousseau's (carpopedale Spasmen nach 3 Min. Ischämie) und Chvostek's Zeichen (Kontraktion der Gesichtsmuskulatur nach manueller Erregung des Nervus facialis) [2]. Neben der Tetanie können epileptische Anfälle auftreten, die von Grand mal über Petit mal bis hin zu fokalen Anfällen reichen können [19]. Kardiovaskuläre Manifestationen sind Hypotonie, „Low-output“-Syndrom und QT-Verlängerung [20–22]. Im Weiteren können ein Papillenödem [23] und psychiatrische Manifestationen, wie emotionale Instabilität, Angstzustände und Depressio, auftreten. Selten sind Halluzinationen, Verwirrheitszustände und echte Psychosen.

An chronischen Manifestationen bei Hypokalziämie treten extrapyramidale Störungen aufgrund von Basalganglienkalzifikation bei Hypoparathyreoidismus auf. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und Demenz

[24]. Auftreten können zudem Augenerkrankungen (Katarakt, selten Keratokonjunktivitis), Skelett- und Zahnveränderungen sowie ektodermale Manifestationen (trockene und rissige Haut, Alopezie, Nagelveränderungen) [4].

Therapie der Hypokalziämie

Hier muss erneut die akute von der chronischen Therapie unterschieden werden. Bei akut symptomatischen Patienten muss intravenös behandelt werden. Die aufgeführten Therapieschemata basieren auf akzeptierter Praxis und klinischer Erfahrung [2, 25].

- Intravenöse Kalziumgabe: Initial sollten 1–2 g Kalziumglukonat in 50 ml 5%iger Glukose über 10–20 Min. verabreicht werden. Dies wird gefolgt von einer Dauerinfusion mit 1 mg/ml Kalziumglukonat mit einer Geschwindigkeit von 50 mg/Stunde. Die Infusion darf kein Phosphat oder Bikarbonat enthalten, da das Kalzium sonst ausfällt.
- Intravenöse Magnesiumgabe: Bei einer Hypokalziämie aufgrund einer Hypomagnesiämie muss Magnesium intravenös verabreicht werden. Initial sollten 2 g Magnesiumsulfat als 10%ige Lösung über 10–20 Min. gegeben werden. Danach sollte diese Infusion weitergeführt werden, bis der Magnesiumspiegel im Blut auf $> 0,4$ mmol/l (1 mg/dl) angestiegen ist. Bei persistierender Hypomagnesiämie kann eine orale Gabe mit 300–400 mg, auf 3 Dosen aufgeteilt, pro Tag durchgeführt werden.

Bei chronisch bestehender Hypokalziämie ohne akute Manifestationen kann Kalzium oral verabreicht werden. Hier sollten 1,5–2 g elementares Kalzium als Kalziumkarbonat oder -citrat gegeben werden. Zudem sollte eine Vitamin-D-Substitution durchgeführt werden. Hier stehen Cholecalciferol und Calcitriol sowie dessen synthetisches Analogon Alfacalcidol zur Verfügung. Vorsicht ist bei der chronischen Gabe von Kalzium bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus geboten [26]. Diesen Patienten fehlt der normale stimulierende Effekt von PTH auf die renale tubuläre Kalziumreabsorption [27]. Daher scheiden diese Patienten bei gleichen Serum-Kalziumkonzentrationen mehr Kalzium als gesunde Kontrollen aus. Eine Korrektur der Serum-Kalziumspiegel in den Normalwertbereich kann bei diesen Patienten zu einer Hyperkalziurie führen [28]. Diese kann wiederum eine Nephrolithiasis, Nephrokalzinose und eine chronische Nierenfunktionseinschränkung bedingen. Daher sollte bei diesen Patienten regelmäßig das Harnkalzium evaluiert werden. Bei Werten ≥ 300 mg in 24 Stunden sollte die Kalzium- und Vitamin-D-Dosis reduziert werden. Zudem benötigen diese Patienten die Gabe von Thiaziddiuretika, die einen kalziumretinierenden Effekt aufweisen [29].

Als neue Therapie wird die Gabe von rekombinantem PTH diskutiert. Hier wurden Studien mit PTH 1-34 und PTH 1-84 durchgeführt, die durchaus zu einem positiven Ergebnis geführt haben [30–33]. Die Patienten benötigten eine geringere Vitamin-D- und Kalziumdosis und es zeigte sich eine Zunahme an Knochendichte [30]. Allerdings ist rekombinantes PTH noch nicht für die Therapie des Hypoparathyreoidismus zugelassen, da Langzeitnebenwirkungen noch unzureichend bekannt sind.

■ Ätiologie der Hyperkalziämie

Unterschieden werden Pathologien im Bereich der Knochenresorption, der Kalziumabsorption und andere Ursachen.

– Pathologien im Bereich der Knochenresorption:

- Primärer Hyperparathyreoidismus: aufgrund von Adenomen im Bereich der Parathyreoidea.
- Tertiärer Hyperparathyreoidismus: Ursächlich für die Entwicklung eines tertiären Hyperparathyreoidismus ist zunächst eine chronische Hypokalziämie, die bei chronisch niereninsuffizienten Patienten aufgrund von Störungen im „fibroblast growth factor 23“ (FGF-23), der Produktion von Vitamin D sowie der reduzierten Phosphatausscheidung über den Harn auftritt. Zu Beginn versucht die Parathyreoidea, dies durch eine Steigerung der Produktion von PTH auszugleichen. In dieser Phase, die mit einer Normokalziämie einhergeht, spricht man von einem „sekundären“ Hyperparathyreoidismus. Wenn es aber in weiterer Folge zu einer autonomen Produktion von PTH in der Parathyreoidea kommen sollte, spricht man von einem „tertiären“ Hyperparathyreoidismus. Dadurch können die Patienten eine Hyperkalziämie entwickeln. Auch nach Nierentransplantation kommt es häufig zu Hyperkalziämien, da die Parathyreoidea aufgrund des sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus noch unverhältnismäßig viel PTH produziert [34, 35].
- Malignome: Vor allem Knochenmetastasen, das multiple Myelom und selten eine ektope PTH-Sekretion durch Malignome führen zu einer Hyperkalziämie [36, 37].
- Thyreotoxikose: Eine milde Hyperkalziämie tritt bei 15–20 % der Patienten mit einer Thyreotoxikose auf, ursächlich ist eine gesteigerte Knochenresorption durch das Schilddrüsenhormon [38–40].

– Pathologien im Bereich der Kalziumabsorption:

- Hohe Kalziumaufnahme: Aufgrund von physiologischen Gegenregulationen ist das Auftreten einer Hyperkalziämie hier selten. Begünstigend hierfür sind eine gesteigerte Kalziumaufnahme bei gleichzeitig verminderter renaler Exkretion im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen [41]. Beim so genannten „Milch-Alkali-Syndrom“ führt eine vermehrte Aufnahme von Milch oder Kalziumkarbonat zu einer Hyperkalziämie, metabolischen Alkalose und renalen Funktionsstörung [42, 43].
- Hypervitaminose D: Die häufigste Ursache hierfür ist iatrogen [44, 45]. Zudem kann es bei malignen Lymphomen oder bei granulomatösen Erkrankungen (v. a. bei der Sarkoidose) zu einer endogen gesteigerten Produktion von 1,25(OH)₂D kommen [46].

- Andere Ursachen: Lithium führt zu einer gesteigerten PTH-Sekretion. Thiaziddiuretika vermindern die renale Kalziumexkretion und können für eine meist milde Hyperkalziämie verantwortlich sein. Im Rahmen eines MEN II [47], einer Nebenniereninsuffizienz [48], einer Rhabdomyolyse mit akutem Nierenversagen [49] und einer Theophyllin-Toxizität [46] kann ebenso eine Hyperkalziämie auftreten. Eine weitere Ursache ist die familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie (FHH), die autosomal dominant vererbt wird und durch eine „Loss-of-function“-Mutation im Bereich des „calcium-sensing receptor“ in der Parathyreoidea gekennzeichnet ist. Dadurch wird vermehrt PTH freigesetzt [50].

■ Diagnostik der Hyperkalziämie

Zur Diagnostik der Hyperkalziämie sollten PTH, „PTH-related protein“, die Vitamin-D-Metaboliten, das Serumphosphat und die renale Kalziumausscheidung im 24-h-Harn evaluiert werden [51, 52]. Die Diagnose kann nach dem in Abbildung 2 dargestellten Algorithmus gestellt werden.

■ Klinik der Hyperkalziämie

Häufig ist bei einer Hyperkalziämie das Auftreten von neuropsychiatrischen Veränderungen wie Angststörungen, Depressionen und kognitiver Beeinträchtigung. Bei schwerer Hyperkalziämie können Lethargie, Verwirrtheit, Stupor und Koma auftreten [54, 55]. Im Weiteren können gastrointestinale Veränderungen wie Obstipation, Anorexia und Nausea, selten eine Pankreatitis oder peptische ulzeröse Läsionen klinisch symptomatisch sein [56, 57].

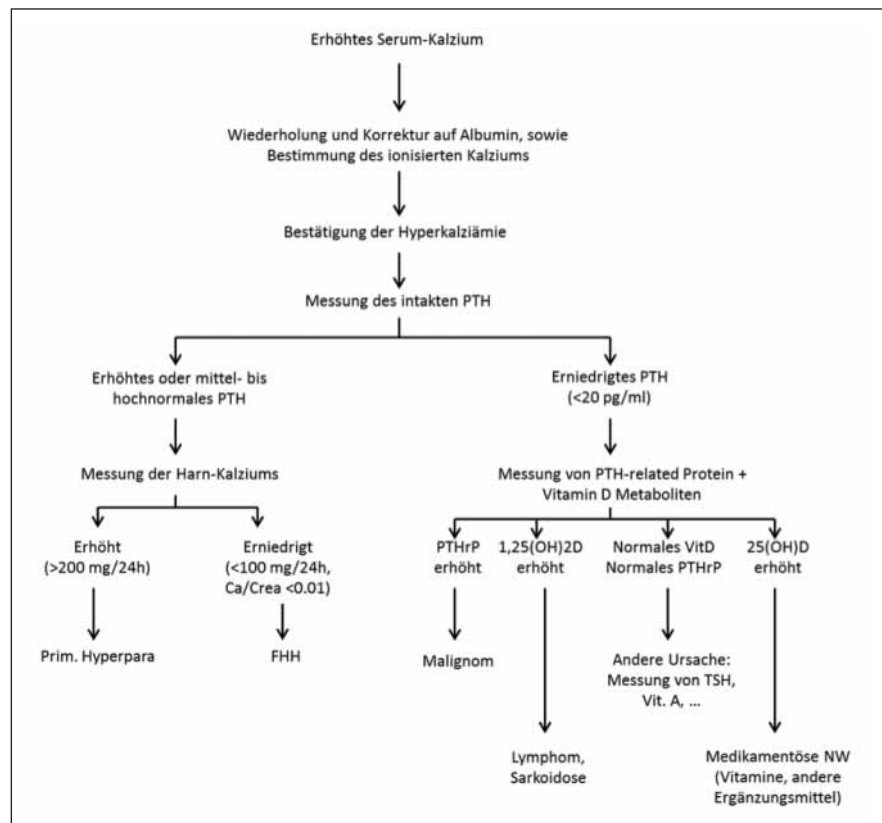


Abbildung 2: Algorithmus zur Differenzialdiagnose der Hyperkalziämie. Mod. nach [53]

Die renalen Funktionsstörungen, die bei Hyperkalziämie auftreten können, sind vielfältig. Sie reichen vom Auftreten eines renalen Diabetes insipidus (Defekt in der Harnkonzentration durch erniedrigte Aquaporin-2-Wirkung) über eine tubulointerstitielle Erkrankung durch Kalziumablagerungen und verminderte Herstellung eines osmotischen Gradienten [58], eine Nephrolithiasis [59], eine renal tubuläre Azidose Typ 1 [60] bis hin zum Auftreten eines akuten Nierenversagens. Das akute Nierenversagen tritt meist bei einem Serum-Kalziumspiegel $> 3 \text{ mmol/l}$ auf und wird durch direkte renale Vasokonstriktion, Volumenkontraktion durch Natriurese sowie durch renale Kalzifikationen (Nephrokalzinose) mit tubulären Nekrosen mediert [61, 62]. Renale Kalzifikationen treten häufig bei der Sarkoidose und selten beim primären Hyperparathyreoidismus auf [59].

An kardiovaskulären Symptomen wurden bei Hyperkalziämie Arrhythmien durch eine Verkürzung der QT-Zeit [63] sowie ST-Hebungen [64] beschrieben. Eine lang andauernde Hyperkalziämie führt zu einer Kardiomyopathie und Verkalkungen an den Herzklappen und Koronargefäßen [65].

Zudem können bei Hyperkalziämie eine muskuläre Schwäche [66] und bei Malignomen auch Knochenschmerzen auftreten [55].

Therapie der Hyperkalziämie

Eine akute Therapieindikation ist bei einem Serumkalzium $> 3,5 \text{ mmol/l}$ (14 mg/dl) gegeben [67, 68]. Es muss hier eine forcierte Hydratation mit $\text{NaCl } 0,9 \%$ gegebenenfalls in Kombination mit Schleifendiuretika durchgeführt werden [69, 70], zudem kann Calcitonin verabreicht werden. Hier werden 4 IU/kg Körpergewicht intramuskulär oder subkutan alle 12 h empfohlen. Die nasale Applikation erwies sich als nicht so effektiv [71, 72]. Der Effekt von Calcitonin ist auf die ersten 48 Stunden limitiert, da danach der Rezeptor herunterreguliert wird und Calcitonin dann keine Wirkung mehr zeigt [68, 71]. Darüber hinaus wird die Gabe von Bisphosphonaten empfohlen. Der maximale Effekt tritt nach $2\text{--}4 \text{ Tagen}$ ein. Gegeben werden können alle Bisphosphonate, wobei Präparate mit einer längeren Halbwertszeit vorzuziehen sind. Bei einer Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sollte kein Bisphosphonat verabreicht werden [68, 73].

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz sowie ausgeprägter Hyperkalziämie kann eine Hämodialyse mit kalziumfreiem oder -armem Dialysat notwendig sein [74, 75].

Relevanz für die Praxis

Störungen der Kalziumhomöostase sind im klinischen Alltag häufig und bedingen eine adäquate Diagnostik zur Induktion einer zielgerichteten Therapie. Das klinische Erscheinungsbild eines Patienten mit einer Hypo- oder Hyperkalziämie reicht von sehr milden bis hin zu lebensbedrohlichen Symptomen wie komatösen Zustandsbildern, Arrhythmien oder Tetanie. Zur Bestimmung der Ätiologie sollte zuerst das ionisierte Kalzium bestimmt werden, da 45% des Kalziums an Albumin gebunden vorliegt und da-

mit Veränderungen der Albuminkonzentration Pathologien des Gesamtkalziums bedingen können. Im Weiteren sollten das Parathormon sowie das Vitamin D in Form des $25(\text{OH})\text{D}$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bestimmt werden. Hilfreich sind zudem die Bestimmung der Magnesiumkonzentration im Blut und die Kalziumausscheidung im 24-h-Harn . Mit diesen Laborbestimmungen kann meist die Diagnose gestellt und eine zielgerichtete Therapie gestartet werden.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

- Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, et al. Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 133–41.
- Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336: 1298–302.
- Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F485–F499.
- Glitzman D, Cole DEC. Hypoparathyroidism. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism*. 6th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington, DC, 2006; 216–9.
- Fitzpatrick LA, Arnold A. Hypoparathyroidism. In: de Groot LJ (ed). *Endocrinology*. 3rd ed. Saunders, Philadelphia, 1995; 1123–35.
- Bastepe M, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism. New insights into an old disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 569–89.
- Schomig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of vitamin D metabolites. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 5): 18–24.
- Rutledge R, Sheldon GF, Collins ML. Massive transfusion. *Crit Care Clin* 1986; 2: 791–805.
- Zivin JR, Gooley T, Zager RA, et al. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 689–98.
- Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 36–41.
- Fine A, Patterson J. Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: two cases and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 103–5.
- Smallridge RC, Wray HL, Schaaf M. Hypocalcemia with osteoblastic metastases in patient with prostate carcinoma. A cause of secondary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1981; 71: 184–8.
- Dettelbach MA, Deftos LJ, Stewart AF. Intraperitoneal free fatty acids induce severe hypocalcemia in rats: a model for the hypocalcemia of pancreatitis. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 1249–55.
- Liamis G, Milonis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 635–42.
- Klein GL, Herndon DN. Magnesium deficit in major burns: role in hypoparathyroidism and end-organ parathyroid hormone resistance. *Magn Res* 1998; 11: 103–9.
- Prince MR, Choyke PL, Knopp MV. More on pseudohypocalcemia and gadolinium-enhanced MRI. *N Engl J Med* 2004; 350: 87–8.
- Thakker RV. Hypocalcemia: Pathogenesis, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism*. 6th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington, DC, 2006; 213–5.
- Macefield G, Burke D. Paraesthesiae and tetany induced by voluntary hyperventilation. Increased excitability of human cutaneous and motor axons. *Brain* 1991; 114: 527–40.
- Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 363–75.
- Ghent S, Judson MA, Rosansky SJ. Refractory hypotension associated with hypocalcemia and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 430–2.
- Levine SN, Rheams CN. Hypocalcemic heart failure. *Am J Med* 1985; 78: 1033–5.
- Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, et al. Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 363–8.
- Bajandas FJ, Smith JL. Optic neuritis in hypoparathyroidism. *Neurology* 1976; 26: 451–4.
- Tambyah PA, Ong BK, Lee KO. Reversible parkinsonism and asymptomatic hypocalcemia with basal ganglia calcification from hypoparathyroidism 26 years after thyroid surgery. *Am J Med* 1993; 94: 444–5.
- Schilling T, Ziegler R. Current therapy of hypoparathyroidism – a survey of German endocrinology centers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 237–41.
- Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. *Kidney Int* 1987; 32: 760–71.
- Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1992; 90: 749–58.
- Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996; 276: 631–6.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359: 391–403.
- Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1927–34.
- Winer KK, Sinaii N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1–34 therapy in children with

- hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3389–95.
32. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, et al. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3480–6.
33. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4214–20.
34. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2009; (114): S34–S42.
35. Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Calcium and phosphate changes after renal transplantation. *J Nephrol* 2010; 23 (Suppl 16): S175–S181.
36. Berenson JR. Therapeutic options in the management of myeloma bone disease. *Semin Oncol* 2010; 37 (Suppl 1): S20–S29.
37. Burtis WJ, Wu TL, Insogna KL, et al. Humoral hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1988; 108: 454–7.
38. Burman KD, Monchik JM, Earl JM, et al. Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1976; 84: 668–71.
39. Iqbal AA, Burgess EH, Gallina DL, et al. Hypercalcemia in hyperthyroidism: patterns of serum calcium, parathyroid hormone, and 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels during management of thyrotoxicosis. *Endocr Pract* 2003; 9: 517–21.
40. Alikhan Z, Singh A. Hyperthyroidism manifested as hypercalcemia. *South Med J* 1996; 89: 997–8.
41. Meric F, Yap P, Bia MJ. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 459–64.
42. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 89–96.
43. Abreo K, Adlakha A, Kilpatrick S, et al. The milk-alkali syndrome. A reversible form of acute renal failure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1005–10.
44. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. *N Engl J Med* 1992; 326: 1173–7.
45. Hoeck HC, Laurberg G, Laurberg P. Hypercalcaemic crisis after excessive topical use of a vitamin D derivative. *J Intern Med* 1994; 235: 281–2.
46. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6316–22.
47. Bridgewater JA, Ratcliffe WA, Bundred NJ, et al. Malignant pheochromocytoma and hypercalcaemia. *Postgrad Med J* 1993; 69: 77–9.
48. Muls E, Bouillon R, Boelaert J, et al. Etiology of hypercalcemia in a patient with Addison's disease. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 523–6.
49. Ullach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR. The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *N Engl J Med* 1981; 305: 117–23.
50. Hu J, Spiegel AM. Naturally occurring mutations of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor: implications for its structure and function. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 282–8.
51. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1991; 6 (Suppl 2): S51–S59.
52. Kremer R, Shustik C, Tabak T, et al. Parathyroid-hormone-related peptide in hematologic malignancies. *Am J Med* 1996; 100: 406–11.
53. Shane E. Diagnostic approach to hypercalcemia. Last literature review version 19.2: Mai 2011. Uptodate 2011. http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypercalcemia?source=search_result&selectedTitle=1%7E150#subscribeMessage [gesehen 25.7.2011].
54. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med* 2004; 115: 69–70, 73–6.
55. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington, DC, 2006; 176–80.
56. Gardner EC Jr, Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. *South Med J* 1981; 74: 197–9.
57. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, et al. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 117–9.
58. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 626–37.
59. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (Suppl 2): N87–N94.
60. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 84–99.
61. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. *J Clin Invest* 1983; 71: 1624–32.
62. Lins LE. Reversible renal failure caused by hypercalcemia. A retrospective study. *Acta Med Scand* 1978; 203: 309–14.
63. Ahmed R, Hashiba K. Reliability of QT intervals as indicators of clinical hypercalcemia. *Clin Cardiol* 1988; 11: 395–400.
64. Nishi SP, Barbagelata NA, Atar S, et al. Hypercalcemia-induced ST-segment elevation mimicking acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2006; 39: 298–300.
65. Roberts WC, Waller BF. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients. *Am J Med* 1981; 71: 371–84.
66. Chou FF, Sheen-Chen SM, Leong CP. Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995; 117: 18–25.
67. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196–203.
68. Bilezikian JP. Clinical review 51: Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1445–9.
69. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. *Q J Med* 1981; 50: 473–81.
70. Suki WN, Yium JJ, Von Minden M, et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N Engl J Med* 1970; 283: 836–40.
71. Defetos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. *Ann Intern Med* 1981; 95: 192–7.
72. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 18–9.
73. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006; 17: 897–907.
74. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996; 72: 424–8.
75. Leehey DJ, Ing TS. Correction of hypercalcemia and hypophosphatemia by hemodialysis using a conventional, calcium-containing dialysis solution enriched with phosphorus. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 288–290.

PD Dr. med. Kathrin Eller

Geboren 1978. 2002 Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Wien. 2004–2010 Facharztausbildung zur Internistin an der Klinischen Abteilung für Nephrologie in Innsbruck. 2011 Venia docendi. Seit 2011 Oberärztin an der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung